

Aus der Hautklinik und Poliklinik am Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Wolfgang Spier

ÜBER DIE ZUSAMMENSETZUNG FREIER AMINOSÄUREN,
UREA, AMMONIAK UND UROCANINSÄURE
IM OBERFLÄCHENSCHABSEL VON ALTERSEPIDERMIS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hannes von K~~ü~~gelgen

aus Berlin

1973

Aus der Hautklinik und Poliklinik am Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Direktor: Prof. Dr. med. Hans Wolfgang Spier

ÜBER DIE ZUSAMMENSETZUNG FREIER AMINOSÄUREN, UREA,
AMMONIAK UND UROCANINSÄURE IM OBERFLÄCHENSCHABEL
VON ALTERSEPIDERMIS

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von

Hannes von K ü g e l g e n
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. Eberhard Schwarz

Korreferent: Prof. Dr. med. Günter Stüttgen



**Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.**

Promoviert am: 22. 9. 1973

INHALTSÜBERSICHT

	<u>Seite</u>
1. Einleitung	4
2. Keratinisation	5
3. Stoffgruppen der Hornschicht	11
4. Zusammensetzung des Wasserlöslichen	12
5. Zusammensetzung der Freien Aminosäuren und verwandter Substanzen in epidermalen Verhornungsprodukten	13
6. Physiologische Funktion des Wasser- löslichen	15
7. Genese der freien Aminosäuren und ande- rer wasserlöslicher Substanzen der Horn- schicht	16
8. Altersveränderungen der Epidermis	17
9. Methodik	20
10. Ergebnisse	25
11. Interpretation der Tabellen und Dis- kussion	31
12. Zusammenfassung	36
13. Literaturverzeichnis	3

Abkürzungsverzeichnis

AS	Aminosäure
HP	Histidin-Protein
HS	Hornschicht
Kh	Keratohyalin
MW	Mittelwert
PCS	Pyrrolidoncarbon-Säure
UCS	Urocaninsäure
WL	Wasserlösliches
individuelle AS = BRAND-EDSALLsche Abkürzungen	

1. Einleitung

Die freien AS und verwandte Verbindungen wie NH_3 , Harnstoff und UCS stellen einen wesentlichen und in ihrer Zusammensetzung charakteristischen Anteil der kleinmolekularen, wasserlöslichen Substanzen der epidermalen Hornschicht dar, welchen eine fundamentale Bedeutung für die physiologische Funktion der Hautoberfläche zukommt.

Das auffällige Spektrum der genannten Substanzen in normaler HS weist z.T. typische Abweichungen in pathologischen Verhornungsprodukten (Schuppen bei Psoriasis, Ichthyosen, mikrobiellem Ekzem, Neurodermitis u.a.) auf, die die Annahme rechtfertigen, daß sie als Überbleibsel ("Fossilien" (62)) gewisse Keratinisationsprozesse widerspiegeln.

In der vorliegenden Arbeit werden die genannten Substanzen an der Altershaut quantitativ bestimmt, um ggf. eine anomale Verhornung nachzuweisen, die mit Funktionseinschränkungen, bzw. Sensationen derselben zusammenhängen könnte.

2. Keratinisation

Die Transformation lebender Epithelzellen in totes Hornmaterial wird als Keratinisation bezeichnet. In der Epidermis beinhaltet sie einerseits die Bildung besonderer Strukturen (z. B. Hornzellmembranen, Keratohyalin) und spezifischer (Sklero-) Proteine (z. B. Tonofibrillen, "Matrix"-Protein), die nur bedingt als Keratine im klassischen Sinn (6) bezeichnet werden können, andererseits aber auch die Destruktion von Zellstrukturen wie Zellkernen und -organellen sowie den Um- und/oder Abbau von globulären Zellproteinen (65).

In Abhebung von dem "weichen" Keratinisationsprodukt der Epidermis, der HS, lassen sich die vielfältigen Ausprägungen epithelialer Zellverhornung (wie Haare, Nägel, Stacheln etc.) als "harte" Keratinisationsprodukte zusammenfassen. Obwohl die letzteren teilweise andere biochemische und/oder morphologische Gegebenheiten aufweisen, bleiben sie im Prinzip den ersteren vergleichbar. (65)

Die Epidermis ist ein Mausergewebe, d.h. sie regeneriert sich laufend während des ganzen Lebens. Zellverlust an der Oberfläche und Zellersatz durch Mitosen an der Basis stehen im Gleichgewicht (10; 65). Aufgabe der Epidermis ist die Bildung eines Walles aus toten Hornzellen zum Schutz gegen die Umwelt, d. h. der Hornschicht, dem Strat. corneum (65).

Die morphologischen Merkmale der epidermalen Zellentwicklung, die die Unterscheidung verschiedener Schichten erlauben, sind nicht nur koinzident mit bestimmten Stoffwechsel-Prozessen, sondern sind deren sichtbarer Ausdruck (70). Außer der Regenerationszone, dem Strat.

basale, unterscheidet man das Strat. spinosum (wegen der bei Lösung des Zellverbandes als Spinae erscheinenden desmosomalen Zellverbindungen), das Strat. granulosum (wegen des histologisch als Granula erscheinenden Keratohyalins) und das Strat. corneum, welches im Mittel 10 - 40/ μ stark (80) - sich in den eben verhornten Anteil, die Pars conjuncta¹⁾ und den sich peripherwärts anschließenden, zur Oberfläche hin auflockernden und die Desquamation invisibilis ermöglichenden Anteil, die Pars disjuncta, aufgliedert (28; 88). Die obersten Hornzellagen des Strat. corneum disjunctum (0,3 - 2,0/ μ) (85) sind abschabbar; sie stellen unser Analysengut dar.

Erwartungsgemäß wird der epidermale Protein-Stoffwechsel vorzugsweise der Zellerneuerung im Rahmen der Regeneration sowie der Keratinisation als spezifischer Funktion dienen. Die Ausrüstung an essentiellen Zelleiweißen wird daher grundsätzlich der anderer Epithelgewebe entsprechen. Besonderheiten dürften hinsichtlich der Synthese von Proteinen vorliegen, die integraler Bestandteil der Verhornung sind.

-
- 1) Das Strat. corneum conjunctum ist weitgehend mit der sog. "Barriere" identisch, d.h., dem Teil der HS, dem im wesentlichen eine Schrankenfunktion gegenüber der Resorption von Stoffen aus der Umwelt bzw. der ungehinderten Abgabe von Körperwasser nach außen zugeschrieben wird. (zit. n. 65).

Autoradiographische Untersuchungen mit AS haben, je nach gewähltem Tracer zwei Schwerpunkte der Protein-synthesen in der Epidermis ergeben: 1. im Strat. basale und 2. im Strat. granulosum. Leucin, Phenylalanin, Valin, Lysin und Methionin sind danach bevorzugte Bausteine der Protein-Synthesen in den basalen Zellschichten. Sie stehen anscheinend mit der Zellerneuerung in Verbindung, wohl aber auch mit der Biogenese von Tonofilamenten. Glycin, Histidin, Arginin, Cystein und Serin sind dagegen bevorzugte Bausteine der Protein-Synthese in den oberen Zellagen der lebenden Epidermis, besonders im Strat. granulosum. Diese Proteine dürften im wesentlichen als besondere, mit dem kurz darauf folgenden "Sprung in die Verhornung" (65) zusammenhängende angesehen werden (20; 22; 25).

Die unterschiedliche Präferenz bei der Inkorporierung der AS-Tracer spricht dafür, daß in beiden Synthese-Zentren der Epidermis Proteine nicht nur mit unterschiedlicher Sequenz, sondern auch mit unterschiedlicher AS-Zusammensetzung gebildet werden. In der Tat sind aus der Epidermis mehrere Proteine isoliert worden, bei denen jeweils meist eine bestimmte AS prävalierte: ein Glycin-reiches Protein (4), ein HP (4; 13), ein Cyst(e)in-Protein (14), ein Tyrosin-Protein (27) und ein Serin-reiches Protein (93). Für die Hornzell-Membranen ist u. a. der Reichtum an Prolin herausgestellt worden (38; 43). Sog. "alkali-lösliche Proteine" haben nach Fällung bei pH 6,3 oder 5,5 und Re-Solution eine Abspaltung von Peptiden, zu etwa 50 % aus Serin und Glycin bestehend, aufgewiesen (16).

ten ersten sorgfältig untersuchten Struktur-Proteinen keratinisierender Gewebe gehört das "Präkeratin" (37), das offenbar die Tonofibrillen repräsentiert und trotz prinzipieller Gemeinsamkeiten in Haaren, Nägeln und Epidermis Unterschiede aufweist (3). Die Molekularstruktur dieses Faserproteins wird als Variante der α -Helix aufgefaßt (2). Die Helical- und "random coil"-Zonen im Molekül unterscheiden sich in der AS-Zusammensetzung (3), die aber insgesamt die Dominanz der AS erkennen läßt, welche bei den autoradiographischen Untersuchungen vorzugsweise in den basalen Zellschichten inkorporiert wurden (25; 65).

Ein S-reiches Matrix-Protein, das in der Haar-Cortex 30 % der Struktur-Proteine mit einem Gehalt von 20 % Cystein stellt (26), soll in der Epidermis nicht vorliegen, obwohl elektronenmikroskopische Befunde für seine Existenz sprechen (9). Ein größerer Cystein-Gehalt ist lediglich für "Membran-Proteine" und Kh-Komponenten beschrieben worden (38; 39).

Die Natur des Kh ist gegenwärtig noch ein kontroverses Problem. Histochemische Befunde (47) haben das Vorliegen von Protein-gebundenem Histidin im Strat. granulosum und Strat. corneum menschlicher und tierischer Epidermis ergeben. Autofadiographische Studien weisen auf die Synthese eines HP im Cytoplasma der Granula-Zellen hin, das beim appositionellen Wachstum des Kh beteiligt ist (15; 21; 23). Durch Blockierung der Protein-Synthesen wird sowohl die Produktion von HP wie das Wachstum von Kh gestoppt (24). Bei Verhornungsanomalien, die durch das Fehlen von Kh ausgezeichnet sind, wie der Psoriasis, ist weder die Synthese (20) noch HP selbst nachweisbar (4; 5). Isoliertes HP wies kein Cystein auf (5; 14).

Die Bildung von HP bzw. seine spätere Destruktion mit offenbar mit dem Auftreten von UCS, einem charakteristischen Bestandteil normaler HS (44), verknüpft (4; 59; 67).

AS-Analysen von "intakten" Kh-Granula (39), von HP (4; 13) und von einem Nukleoprotein (93), das elektronenmikroskopisch das Bild von Kh bietet, stimmen nicht überein, so daß man ein komplexes Gebilde vermuten kann, bei dem methodisch bedingt jeweils Komponenten erfaßt wurden.

Neuere Befunde (75) deuten darauf hin, daß in der Epidermis ein Citrullin-haltiges Protein gebildet wird, das als Analogon zu den in den inneren Wurzelecheiden und in den Medullae des Haares bzw. seiner Äquivalente gefundenen (49; 50) betrachtet werden müßte. Damit bekämen Nachweise von Ornithin in Epidermis-Proteinen (70; 73; 97) neues Gewicht.

Citrullin und Ornithin sind an sich keine üblichen Protein-Bausteine, sondern Metaboliten des Harnstoff-Zyklus, dessen Funktion aber in der Epidermis nicht gegeben zu sein scheint, da sich weder Ornithin-Transcarbamylase, noch Arginin-Synthetase nachweisen ließen (17). Ornithin könnte bei der Hydrolyse der Epidermis-Proteine aus Citrullin entstanden sein.

Neben der Bildung von spezifischen Proteinen stellt auch die Destruktion von Zellstrukturen, insbesondere die Dekomposition von Zellkernen und -organellen einen wesentlichen Vorgang normaler Keratinisation dar. Bei Orthokeratose sind beide Vorgänge zeitlich aufeinander abgestimmt und ihre Dissoziation ist Kennzeichen pathologischer Verhornungstypen wie der Parakeratosen (60;66).

Wohl sich im Rahmen der destruktiven Prozesse auch eine Zerschlagung der Nukleinsäuren findet, erkennbar an plötzlichen Verschwinden der Kern-Färbbarkeit, sind unter den wasserlöslichen Bestandteilen der HS keine Bausteine wie etwa Purine oder Pyrimidine zu finden (60; 62; 64; 66; 85).

Die Pyrimidine unterliegen anscheinend einem weiteren Abbau in Analogie zum Stoffwechsel des übrigen Organismus (66).

Eine Sonderituation scheint hinsichtlich des Abbaus der Purine vorzuliegen, als dessen Endprodukt beim Menschen Harnsäure anzusehen ist. Da keiner der bekannten Purin-Kataboliten in der HS auffindbar ist, muß entweder eine selektive Rückresorption derselben erfolgen mit anschließender Re-Utilisation bei der Zell-Regeneration, oder es liegt ein atypischer Abbau der Purine vor, dessen Produkte nicht mehr die Herkunft prima vista erkennen lassen (60; 72; 74; 76).

Für Adenin haben Tierversuche die Möglichkeit der Entstehung direkter Xanthinoxydase-Produkte in der Epidermis ergeben (68; 72; 76; 93), die anscheinend partiell einem weiteren Abbau unter Ringsprengung anheim fallen, wobei u. a. Harnstoff als ungewöhnlicher Katabolit zu resultieren scheint (74).

3. Stoffgruppen der Hornschicht

Die großen Stoffgruppen der HS sind Skleroproteine¹⁾, WL, Lipide und Wasser, wobei ihre quantitativen Relationen in den einzelnen Schichten differieren. Barriere und Vorfeld weisen zwar je 50 % Skleroproteine, aber 38 bzw. 23 % WL, 2 bzw. 20 % Lipide und 10 bzw. 7 % Wasser auf (85).

Nur der relativ kleine Lipid Anteil der Barriere dürfte aus der Verhornung von Epidermiszellen stammen, der größere des Vorfelds dagegen weitgehend als Produkt der Talgdrüsen aufzufassen sein (62; 85).

Für die Skleroproteine wie für das WL beider HS-Anteile kann hingegen eine epidermogene Herkunft unterstellt werden (83; 85; 91). Erstere sind wegen ihrer relativen Unlöslichkeit einer chemischen Analyse schwerer zugänglich als die Substanzen des WL (43).

1) Die HS-Proteine erfüllen nur z. T. die Kriterien von Keratinen, so daß sie - nichts präjudizierend - besser als Skleroproteine bezeichnet werden (43; 65; 85).

4. Zusammensetzung des Wasserlöslichen

Nach quantitativen Analysen des WL von Oberflächen-Schabeel (85), sowie von "Barriere", die durch Strip-ping (Tesa-filmabriße) gewonnen wurde (88), stellen die freien AS je ca. 40 % desselben in beiden HS dar. Auf die Ausgangsmaterialien bezogen wären das 17 % für Bar-riere und 10 % für die HS-Oberfläche. Etwa 15 % des WL entfallen auf ebenfalls N-haltige Substanzen wie Harn-stoff (ca. 5 %), NH_3 (ca. 1 %) - deren Mengen allerdings stark variieren (s. u.; 36) - PCS (ca. 8 %), dem Anhydrid der Glutaminsäure und UCS (ca. 1 %), dem Desaminierungs-produkt des Histidins. Den Rest des WL bilden Lactat, Zucker, Mineralien sowie einige weniger ins Gewicht fal-lende, noch unbekannte Verbindungen (59; 85).

5. Zusammensetzung der freien Aminosäuren und verwandter Substanzen in epidermalen Verhornungsprodukten

Die im WL normaler HS nachweisbaren freien AS weisen ein auffälliges, relativ konstantes Spektrum auf, in dem einige AS mengenmäßig überwiegen (s. Tab. 3 und Abb. 1). Zu den prävalierenden AS gehört insbesondere Serin, das etwa ein Viertel aller AS stellt, ferner Glycin, Citrullin und Alanin, so daß für die restlichen AS weniger als die Hälfte verbleibt. Mengenmäßig stark vertreten sind ferner die zuvor genannten (s. S. 11) N-haltigen Substanzen, insbesondere Harnstoff und PCS, nicht aber UCS (36; 62; 63; 77; 81; 82).

In pathologischen epidermalen Verhornungsprodukten ist die Zusammensetzung der freien AS in z. T. typischer Weise verändert. Psoriasis-Schuppen als Prototyp parakeratotischen Materials¹⁾ zeichnen sich durch eine Reduzierung der normalerweise prävalierenden AS wie Serin, Citrullin und Glycin und demzufolge durch eine relative Vermehrung der übrigen AS aus. UCS fehlt im WL von Psoriasis-Schuppen (36; 62; 63; 77). In HS-Schabssel unbefallener Psoriatiker-Haut lassen sich keine eindeutigen Abweichungen von der Norm nachweisen (77).

1) Als Parakeratose bezeichnet man eine Verhornungsanomalie, die durch das Persistieren der Zellkerne im Verhornungsmaterial und durch das Fehlen von Kh charakterisiert ist. Die psoriatische Parakeratose geht mit einer um das Vielfache gegenüber der Norm gesteigerten Regeneration der Epidermis einher (3-4 Tage), gegenüber 28-30 Tage im Mittel bei Orthokeratose (51; 95).

In hyperkeratotischem Material¹⁾ wie Callus fällt besonders eine Verminderung von Citrullin bei Vermehrung von Ornithin und Asparaginsäure auf, im Schuppen-Material der X-chromosomalen Ichthyosis - im Gegensatz zu den anderen Ichthyosis-Typen - eine Verminderung von Serin. Dadurch was den beiden Verhornungsstörungen eine relative Vermehrung von Lysin, Leucin und Isoleucin gemeinsam (78).

In der unbefallenen Haut von Neurodermitikern und mikrobiellen Ekzematikern (69) konnte eine Vermehrung von Histidin (ohne Konsequenzen für das Tochterprodukt UCS) gefunden werden, bei letzteren auch noch für Glutaminsäure, die im WL meist in umgekehrter Proportionalität zu ihrem Anhydrid, der (Ninhydrin-stummen) PCS steht (91).

Das Wechselspiel hinsichtlich des Fehlens bzw. der Verminderung von den Bestandteilen des WL anomaler Verhornungsprodukte, die in normaler HS als solche oder durch ihre Quantität charakteristisch sind, unterstreicht die Vermutung, daß sie als Zeugen bestimmter, bislang noch meist unbekannter Keratinisationsprozesse anzusehen sind und daß Störungen derselben zu Veränderungen der Oberflächensituation führen, welche den Boden für pathologische Entwicklungen, wie etwa beim mikrobiellen Ekzem, abgeben können (62; 64; 65; 69).

1) Unter Hyperkeratose versteht man eine verdickte HS, deren Bildung sich histologisch von der normalen Keratinisation nicht unterscheidet (64).

6. Physiologische Funktionen des Wasserlöslichen an der Hautoberfläche

Für die Aufrechterhaltung der aktuellen Reaktion der Hautoberfläche ("Säuremantel" (MARCHIONINI, zit. nach 85)) und die Fähigkeit zur Alkali-Neutralisation sind vorzugsweise die wasserlöslichen Inhaltsstoffe der HS verantwortlich. Für die Pufferkapazität (im Bereich pH 5,5 - 6,2) sind insbesondere die freien AS ausschlaggebend (85). Eigenschaften des WL wie Weichmacher-Effekte, Löslichkeitsverbesserung (für Tyrosin (86)) und Hygroskopizität sind vorwiegend der Milch- und Pyrrolidon-carbonsäure bzw. ihren Salzen zuzuschreiben (81; 83; 85; 88).

Als "Träger der Hygroskopizität und Lösungsvermittler" (zit. n. 85) des WL ist auch auf Reaktionsprodukte der AS mit reduzierenden Zuckern - insbesondere Pentosen - hingewiesen worden, sog. AMADORI-Verbindungen, die im wasserarmen Milieu der HS entstehen können und dem Dioxyceton-Tanning (Sonnenbräune aus der Tube) zugrunde liegen (29; 34; 85; 89).

Bei der Diskussion einer möglichen Selbstdesinfektion der Hautoberfläche wurde auf die Bakterizidie des WL hingewiesen, wobei insbesondere den sauren AS derartige Eigenschaften, z. B. gegenüber Staphylokokkenarten und E. Coli zukommen sollen (40; 48).

Die physiologische Lebensdauer der wasserlöslichen Inhaltsstoffe wird mit etwa 20 - 40 Tagen (86) veranschlagt, wobei ihre Eluierbarkeit durch Wasser oder Schweiß nicht gravierend zu sein scheint. Hingegen führt eine vorausgehende Entfettung der Hautoberfläche bei anschließender wässriger Extraktion zu erheblichen Verlusten, die eine trockene, raue und später schuppige Haut zur Folge haben können (85). In diesem Zusammenhang kommt dem WL, angesichts der wachsenden Zahl und Verwendung von Detergentien und den dadurch verursachten Auslaugungs- oder Zivilisationsschäden eine besondere Bedeutung zu (86).

7. Genese der freien Aminosäuren und anderer wasserlöslicher Substanzen der Hornschicht

Als Quellen des WL der Hautoberfläche sind einerseits der relativ kontinuierliche epidermogene Nachschub und andererseits die sehr variable Schweißsekretion anzusehen. Historisch interessant ist, daß viele der wasserlöslichen Bestandteile erstmals im Schweiß nachgewiesen worden sind (zit. n. 62; 85).

Aufschlußreiche Hinweise über die epidermogene oder sudorigene Herkunft einer Substanz im WL haben die sog. Konzentrations-Quotienten, d. h. Vergleiche ihrer jeweiligen Konzentration im WL und Schweiß ergeben (85). Für die freien AS, die im WL in 200fach stärkerer Konzentration als im Schweiß vorliegen, kann eine rein epidermogene Herkunft als gesichert gelten. Lactat hingegen dürfte bei einem Konzentrations-Quotienten von 12 - der als kritische Grenze betrachtet wird - vorzugsweise aus dem Schweiß stammen. Problematisch ist daher auch die Beurteilung der Harnstoff-Quelle bei einem Konzentrations-Quotienten von 15. Doch dürfte hier, angesichts einer etwa gleich starken Konzentration in der kaum mit Schweiß kontaminierten Barriere, eine partielle epidermogene Herkunft außer Frage stehen. Dafür spräche auch die nachgewiesene Funktion der Arginase (anscheinend als einziger Enzymtätigkeit des Harnstoffzyklus) (17; zit. n. 35; s. o.), deren Aktivitätsgipfel im protein-stoffwechselaktiven Strat. granulosum liegen soll (zit. n. 35), sowie die mögliche Herkunft aus Kernabbau (s. o.).

Die mitunter gefundene reziproke Proportion des normalen Gehaltes an Urea>Ammoniak soll eine stärkere bakterielle Tätigkeit an der Hautoberfläche widerspiegeln (zit. n. 36).

8. Altersveränderungen der Epidermis

Die prima vista auffallersten Altersveränderungen der Haut wie Elastizitäts- und Turgorverlust beruhen vorzugsweise auf quantitativen Veränderungen der Struktur-Bausteine des Corium. Früher als typisch angesehene Altersveränderungen der Epidermis haben sich als aktinische Schäden erwiesen (19; 33).

Die im Alter häufig zu findende Trockenheit der Hautoberfläche und eine nicht selten sichtbar werdende Abschuppung sind Veränderungen der Epidermis und/oder ihrer Anhangsgebilde wie Talg- und Schweißdrüsen zuzurechnen (11). Eine Funktionseinschränkung wird oft erst unter pathogenen Einflüssen bemerkbar.

Klinisch bekannt ist die Disposition der Alters-Epidermis zur Ekzematisation (mikrobielles Ekzem), Blasenbildung, zu Pruritus (senilis) und Neoplasien (auf dem Boden eines chronischen Lichtschadens (19)), die nur z. T. mit epidermalen Veränderungen in primärem Zusammenhang steht (7; 87).

Histologisch wird in der Epidermis eine Reduzierung der Zellagen der Regenerationszone (offenbar unter der Annahme, daß normalerweise Mitosen auch im Strat. spinosum auftreten) sowie derjenigen des Strat. granulosum (1; 12), eine Größen- und Formenvariabilität der einzelnen Zellen und Störungen ihrer interzellulären Adhäsion (19) gefunden (42). Intrazellulär wird eine Dysorganisation von zytoplasmatischen Strukturen, wie des als Keratinverläufer bedeutsamen Kh (19) und eine Verringerung des Zellkernvolumens (30) beobachtet. Das Strat. corneum ist durch ver-

zögerte Abstoßung von Hornlamellen verdickt (1). Die Grenzfläche zwischen Epidermis und Corium ist durch Abflachung der Epithelleisten und Papillen verringert (11; 12; 87).

Die Mitoserate wird kontinuierlich mit dem Alter größer (87; 92) und scheint den Verlust an Regenerationsfläche auszugleichen (87), die Durchsatz-Zeiten der Zellen von der Basis bis zur Peripherie sind sogar in der Alters-epidermis erhöht (92).

Während der DNS-Gehalt der Epidermiszellen von Jugend an bis ins Alter konstant bleibt, vermindert sich der RNS-Gehalt um ca. 80 % (45).

Anscheinend im Einklang damit steht eine Aktivitätsabnahme aller untersuchten Enzyme des AS- sowie Energiestoffwechsels mit Ausnahme der Glukose-6-P-DH (55; 56; 57). Bei Ratten war die Inkorporierung von radio-markiertem Glycin altersabhängig verzögert und im ganzen geringer (94). Wegen des Einbau-Schwerpunktes im Stratum granulosum (s. S. 6) könnte auf eine Stoffwechsel-Minderung ebendort - also wohl keratinisationspezifische Prozesse betreffend - geschlossen werden.

Den eigenen Untersuchungen vergleichbare Analysen des Stoffgehaltes der Hautoberfläche, nämlich von HS-Schabssel, ergaben für eine Gruppe von 20 - 30jährigen bzw. 70 - 80jährigen (53):

eine Zunahme des WL	von 21 auf 25 %,
eine Zunahme der Skleroproteine	von 47 auf 52 %,
eine Abnahme der Lipide	von 32 auf 23 %.

Die scheinbar deutliche Vermehrung des WL und der Skleroproteine im Alterskollektiv ist aber weitgehend durch die Verringerung der Lipide bedingt. Auf fettfreies Trockengewicht bezogen beträgt die Zunahme für das WL, bzw. Abnahme für die Skleroproteine nur noch 1,5 %.

Die Verringerung der Hautoberflächen-Lipide im Alter ist fraglos auf Talgdrüsenatrophie und reduzierte Talg-Produktion zurückzuführen (1; 7; 11; 53), die bekanntlich in Korrelation zum Testosteron-Spiegel steht (87). Erwogen wird auch eine stoffliche Veränderung der Hautoberfläche durch geringere Schweißbildung (1; 7; 11; zit. n. 58) und folglich verminderten Anfall sudorigener Bestandteile. Über womöglich modifizierte Zusammensetzung und Nachschubraten des WL im Alter ist noch nicht berichtet worden.

Auffallend ist das Verhalten des Harnstoff-Gehaltes im WL in Abhängigkeit vom Lebensalter, mit Maximum zwischen dem 46. und 65. Lebensjahr, aber, obwohl dann rückläufig, noch immer um ca. 50 % über dem der Altersgruppe zwischen 26 und 45 Jahren liegend (35).

Die beobachteten funktionellen Einschränkungen der Hautoberfläche wie Verminderung der Alkali-Resistenz bzw. der Puffer-Kapazität bzw. der Verschiebung des aktuellen pH zum Säuren sollen auf qualitativen Veränderungen der Skleroproteine bzw. den geänderten Relationen desselben zu den anderen Stoffgruppen beruhen (52; 53).

9. Methodik

Das Material unserer Untersuchung stammte von 29 Probanden, welche nach dem Merkmal des Lebensalters in zwei Gruppen zusammengefaßt wurden:

1. Altarskollektiv

17 zwischen 71 und 104 Jahre alte Patienten - Durchschnittsalter 84 Jahre - eines Hospitals¹⁾, bei denen keine Hauterkrankungen vorlagen.

2. Kontrollkollektiv

12 zwischen 17 und 31 Jahre alte gesunde Probanden.

Von der Hautoberfläche wurde (nach 81, 82) durch Schaben am Rücken mittels Rasiermessers das sog. Schabsel gewonnen. Dabei sollen 0,2 - 0,7/100 der HS-Oberfläche erfaßt werden. Um einer Auslaugung der zu untersuchenden Stoffe vorzubeugen, lagen Vollbäder mindestens 48 Stunden zurück. Das gewonnene Material wurde gewogen (im Mittel ca. 90 mg Frischgewicht) und wie folgt verarbeitet:

9.1 Extraktion der fettlöslichen Anteile durch Petroläther (Siedepunkt 50 - 70° C) für ca. 2 x 24 Stunden im Soxhlet.

9.2 Extraktion der wl Anteile: Das entfettete Material wurde mit aqua bidest. im Verhältnis 50 ml/g Frischgewicht unter ständigem Rühren bei +4° C 2 x 24 Stunden eluiert. Die unlöslichen Bestandteile wurden 15 Min. bei 3000 g sedimentiert. Aufbewahrung der Eluate erfolgte unter Kühlbedingungen.

1) Städt. Krankenhaus am Mariendorfer Weg, Westberlin, Abt. f. chronisch Kranke. Dirigierender Arzt: Prof. Dr. H. Zapfe

9.3 Die α -Amino-N Bestimmung führten wir mit Ninhydrin-Reagens nach MOORE und STEIN (41) durch. Als Vergleichswert diente α -Alanin.

9.4 Die quantitative Bestimmung der AS sowie von Urea und Ammoniak wurde im Einsäulenverfahren analog PIEZ und MORRIS (46) mit einem automatischen Aminosäuren-Analysator¹⁾ durchgeführt. Jeweils ca. 2,0 μ Mol AS eines Eluates wurden im Vakuum, nach Zusatz von 0,5 ml $\pm$ 0,5 μ Mol Norleucin, eingeengt, in 0,5 ml Puffer A aufgenommen und mit Stickstoff in die Säule gedrückt. Die Trennung erfolgte am Kationen-Austauscherharz Aminex A 6 bei einer Harzhöhe von 54 cm, mit einer Durchflußgeschwindigkeit von 80 ml Puffer und 30 ml Ninhydrin pro Stunde, bei Temperaturen von:

$$t_1 = 30^\circ \text{ C}$$

$$t_2 = 50^\circ \text{ C}$$

$$t_3 = 60^\circ \text{ C}$$

mit Natrium-Citrat Puffern (vgl. 31):

Puffer A = pH 3,25 - 0,2 N Na^+ ,

Puffer B = pH 3,6 - 0,2 N Na^+ ,

Puffer C = pH 4,52 - 0,8 N Na^+

unter folgendem Programm:

1) BC 200, Biocal GmbH, München

9.4.1 Analyse

0 - 100 min	t_1 + Puffer A + Ninhydrin
100 - 115 min	t_1 + Puffer B + Ninhydrin
115 - 245 min	t_3 + Puffer B + Ninhydrin
245 - 315 min	t_2 + Puffer C + Ninhydrin
315 - 375 min	t_3 + Puffer C + Ninhydrin

9.4.2 Regeneration

375 - 400 min	t_3 + NaOH
400 - 405 min	t_3 + Puffer A

9.4.3 Äquilibrierung

405 - 440 min	t_1 + Puffer A
---------------	------------------

Die Photometrie erfolgte bei 570 nm, bzw. für Prolin bei 440 nm.

9.5 Auswertung der Chromatogramme nach (31)

9.5.1 Errechnung der Flächenintegrale (FW_{an}) der Peaks aus der absoluten Höhe (H) und der Breite (W):

$$FW_{an} = H \times W$$

9.5.2 Korrektur der Flächenwerte (FW_{an}) durch inneren Standard Norleucin (Nle) = FW_{korrr} . Die Flächenwerte von Nle in der Analyse (Nle_{an}) und eines Standard-(Kalibrier-)gemisches (Nle_{st}) entsprechen je 0,5 μ mol eluiertem Nle :

$$FW_{korrr} = \frac{FW_{an} \times Nle_{st}}{Nle_{an}}$$

9.5.3 Errechnung der jeweiligen Aminosäure-Menge in μ mol in Bezug auf die Standardflächenwerte des Kalibrier-gemisches ($FW_{st} \hat{=} 0,25 \mu$ mol AS_{st}):

$$\mu\text{mol } AS_{an} = \frac{FW_{korrr} \times AS_{st}}{FW_{st}}$$

9.6 Die Bestimmung der Urocaninsäure erfolgte mittels Isotopen-Verdünnungsanalyse (79). Dazu wurden Aliquots der Schabssel-Eluate mit UCS- ^{14}C Standard, von bekannter Menge (w_0) und Radioaktivität (A_0), versetzt, eingengt und papierchromatographisch separiert. Aus den UCS repräsentierenden Spots wurde die UCS-Menge (w_1) am Spektralphotometer und ihre Radioaktivität (A_1) im Tri-Carb bestimmt, wonach sich die gesuchte Menge UCS aus folgender Beziehung ergibt:

$$w_u = \frac{w_1 \times A_0}{A_1} - w_0$$

9.7 Die Analysendaten wurden in Mol/100 Mol As angegeben
- Summe der AS (ohne Urea, NH_3 und UCS) = 100.

9.8 Berechnung der Mittelwerte (MW), der Standardabweichungen in Prozent der MW und der Signifikanz der MW-Differenzen nach (32)

9.8.1 Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n}$$

x_i = Einzelmeßwert

n = Anzahl der Meßwerte

9.8.2 Varianz

$$s^2 = \frac{x_i^2 - \frac{(\sum x_i)^2}{n}}{n - 1}$$

9.8.3 Standardabweichung

$$s = \sqrt{s^2}$$

$$s \text{ in Prozent des MW} = \frac{s \times 100}{\bar{x}}$$

9.8.4 Die Varianzhomogenität wurde mittels F-Test geprüft:

$$F = \frac{\text{größere Varianz}}{\text{kleinere Varianz}}$$

9.8.5 Die Differenz der Mittelwerte zwischen beiden Altersgruppen wurde mittels Studentverteilung geprüft:

$$t_v = \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{\frac{(x_i^2 - \frac{(x_i)^2}{n}) + (y_i^2 - \frac{(y_i)^2}{m})}{n + m - 2}} \times \frac{n + m}{n \times m}}$$

$$v = n + m - 2$$

und die Nullhypothese verworfen, wenn $t_{\text{tab}} < t_{\text{errechnet}}$ für $p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$ (entsprechend Irrtumswahrscheinlichkeiten von 5 % bzw. 1 %).

10. Ergebnisse

Die Analysenergebnisse sind in den Tabellen 1 - 3 und in der Graphik, Abb. 1, zusammengestellt.

Tab. 1 zeigt die Ergebnisse bezüglich Alters-HS (Eluate Nr. 1 - 17, 71 bis 104 Jahre) und Tabelle 2 die der Kontrollgruppe (Eluate Nr. 18 - 29, 17 bis 31 Jahre). Hierbei werden in absteigender Reihenfolge aufgeführt: die Summe aller freien AS in mmol/100 g Schabeel-Frischgewicht, die individuellen AS, NH_3 , Urea und UCS in Mol/100 Mol AS. In Tab. 3 finden sich MW und Standardabweichung in Prozent des MW beider Altersgruppen gegenübergestellt, in Tab. 4 die Ergebnisse der Signifikanzberechnung aufgeführt. In Abb. 1 sind die MW der Tab. 3 graphisch dargestellt.

Die Differenz der Mittelwerte ergab signifikante Minderungen in Alters-HS für Glutaminsäure, Harnstoff ($p < 0,01$) und X ($p < 0,05$) und eine signifikante Vermehrung für Valin ($p < 0,01$) und UCS ($p < 0,05$).

Harnstoff, ein für gewöhnlich beachtlicher Bestandteil des WL, fehlte in der Altersgruppe bemerkenswert häufig, so daß diesbezüglich eine individuelle Besonderheit vorzuliegen scheint, die durch die - wenn auch signifikante - Minderung des MW nicht im rechten Licht erscheint. Dem Fehlen von Kaurin, das auch normalerweise nur in geringen Mengen vorliegt, kann keine vergleichbare Relevanz bemessen werden. Das gleiche gilt für Methionin, das nur einmal, im Eluat Nr. 11, vorlag. Wegen der nicht immer eindeutigen Trennung von Tyrosin und Phenylalanin müssen Ungenauigkeiten in der Auswertung der Chromatogramme in Betracht gezogen werden.

Tabelle 11. freie Aminosäuren, Uree, NH₃ und Urocaninsäure in der

abgeschabten Hornschicht von Altershaut (Alter über 70 Jahre)

Alter	Geschlecht																		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17		
Age	96,98	73,26	90,42	89,72	27,90	37,00	43,05	54,55	29,04	10,50	13,82	63,04	33,74	36,86	28,62	77,56	20,92	AS	
Taub)	-	-	-	-	-	-	-	0,54	0,42	-	-	-	0,52	0,28	0,27	0,19	-	Tau	
Asp	4,71	5,94	6,77	4,28	2,44	1,10	4,33	3,50	3,22	2,17	2,52	4,03	2,83	5,66	4,68	1,99	4,51	Asp	
Thr	6,39	7,24	7,60	6,04	5,96	7,69	5,87	6,09	6,52	6,52	5,38	5,98	6,44	7,24	7,03	6,71	6,35	Thr	
Ser	29,10	26,69	27,42	29,25	24,04	30,49	26,28	28,77	28,41	21,22	22,94	26,89	26,46	29,37	26,74	29,27	26,09	Ser	
Glu	1,68	1,91	0,97	1,02	1,29	0,25	2,32	0,97	1,84	2,17	1,81	1,95	2,38	0,91	1,47	2,39	1,09	Glu	
Pro	1,94	2,80	3,04	1,77	2,23	0,76	2,55	3,18	2,61	3,26	3,35	2,08	3,22	1,81	2,61	1,48	3,42	Pro	
Cit	12,58	10,44	7,87	6,78	9,27	5,49	6,57	10,24	8,42	12,36	10,43	11,15	9,34	3,34	8,71	11,03	9,77	Cit	
Gly	16,65	14,68	15,94	15,52	12,00	17,06	13,14	15,89	16,84	9,52	10,32	14,17	13,26	15,34	13,73	15,80	12,84	Gly	
Ala	10,65	7,99	7,60	10,50	11,28	7,01	10,20	11,53	11,27	8,44	9,39	8,44	11,53	10,36	8,68	13,73	9,84	Ala	
Val	2,97	2,46	2,83	3,25	3,02	3,21	3,48	2,91	2,97	4,51	4,17	3,46	3,22	3,00	3,00	2,45	3,55	Val	
Ile	1,48	1,23	1,59	1,39	1,08	1,01	1,55	1,13	1,48	2,59	1,98	1,57	1,67	1,25	1,31	1,23	1,91	Ile	
Leu	1,55	1,37	1,80	1,39	1,08	0,59	1,47	1,02	1,13	4,26	2,85	2,27	2,32	1,42	1,53	0,97	1,78	Leu	
Tyr	1,42	1,91	2,14	2,82	2,08	1,69	1,78	2,32	1,25	6,43	9,06	2,90	2,64	-	1,14	0,64	8,94	Tyr	
Phe	1,68	1,37	1,17	1,30	1,01	1,01	-	-	1,25	4,09	4,06	2,33	2,32	2,21	1,05	-	0,66	Phe	
Orn	1,16	0,96	1,73	7,34	13,15	9,04	1,85	3,83	2,91	4,26	4,45	1,45	4,70	19,34	10,68	2,81	6,56	Orn	
Lys	1,55	1,30	1,66	1,49	1,65	3,46	2,78	1,19	1,48	2,76	2,25	1,57	1,80	1,30	1,47	1,29	2,26	Lys	
His	4,13	6,69	5,66	4,65	4,45	5,66	8,50	5,44	4,74	3,59	3,29	7,43	3,19	2,38	4,68	6,19	2,12	His	
Arg	0,39	3,41	3,73	2,23	1,65	2,20	7,34	0,59	3,14	1,84	-	1,45	1,42	1,19	0,22	1,87	-	Arg	
X	-	1,64	0,46	0,46	1,72	2,23	-	0,86	-	-	1,21	0,88	0,97	0,62	-	0,26	4,03	X	
Urea	-	-	-	-	19,32	-	-	-	-	-	-	14,36	-	46,69	-	28,43	32,17	Urea	
NH ₃	5,23	5,26	3,87	6,04	16,88	19,59	11,67	4,96	5,34	13,03	8,40	4,09	7,08	6,68	6,32	8,03	10,82	NH ₃	
UCS	10,09	7,91	7,36	14,57	7,80	d)	5,63	7,98	7,56	d)	7,80	5,57	8,98	d)	8,20	6,41	11,48	UCS	

a) Summe der freien Aminosäuren in mmol/100 g Schabbeal-Frischgewicht

b) in Mol/100 Mol Aminosäuren

c) Met 0,55

d) nicht bestimmt

Klunt Nr.	18	19	20	21	22	23	24	25
Alter	17	29	31	24	26	23	25	23
Gesichtslicht								
Abb)	49,12	41,65	21,11	41,07	18,04	22,92	27,39	40,28
Taub)	-	0,08	-	0,24	0,11	0,17	0,18	-
Asp	2,65	7,44	5,68	4,18	4,21	4,69	4,08	4,60
Thr	5,73	6,68	7,55	6,57	5,81	6,78	6,46	6,27
Ser	28,04	24,41	25,20	28,29	25,95	28,70	29,05	29,44
Glu	1,97	3,44	1,62	3,41	4,70	4,12	2,62	1,61
Pro	3,05	1,88	2,99	1,18	1,99	1,24	1,77	3,23
Cit	6,92	11,36	11,04	8,44	10,57	12,37	6,09	10,00
Gly	18,47	12,77	12,85	14,81	10,57	13,16	13,28	14,04
Ala	12,69	6,92	6,74	9,09	8,85	9,55	9,93	9,69
Val	2,92	2,48	3,37	2,84	2,71	2,99	2,25	2,17
Ile	1,92	1,36	1,87	1,34	1,55	1,53	1,04	1,12
Leu	1,32	1,88	3,18	1,62	1,77	1,92	1,22	1,49
Tyr	1,97	3,12	2,81	2,18	2,38	0,90	1,83	1,68
Phe	0,92	2,24	0,81	1,93	0,50	-	0,73	1,74
Orn	4,04	3,96	3,68	1,22	4,37	1,13	6,64	1,30
Lys	1,43	1,88	2,68	1,66	2,10	1,58	1,40	1,30
Nie	6,14	5,64	5,61	5,80	5,87	3,99	4,51	6,46
Arg	2,82	1,28	0,94	3,53	1,99	2,20	5,30	2,24
X	-	1,16	1,37	1,79	3,98	3,56	1,64	1,61
Urea	27,66	19,93	68,43	40,91	38,88	75,25	31,85	18,88
NH ₃	4,28	6,96	3,99	8,40	7,19	21,98	19,37	11,43
UCS	6,24	4,68	7,17	6,59	5,95	a)	e)	a)

a) Summe der freien Aminosäuren in mHCl/100 g Scheibsel-Frischgewicht

b) in Mol/100 Mol Aminosäuren

c) nicht bestimmt

Tabelle 3: Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (s) in Prozent des MW der Freien Aminosäuren, Urea, NH_3 und Urocaninsäure von abschabbarer Hornschicht alter und junger Haut

Aminosäuren	MW		s in % des MW	
	alt	jung	alt	jung
AS a)	48,58	33,14	57,93	31,54
Tau b)	0,13	0,12	152,11	73,58
Asp	3,81	4,36	40,13	30,75
Thr	6,53	6,37	9,86	7,95
Ser	27,00	27,85	8,86	7,04
Glu	1,55	3,19	39,93	36,95
Pro	2,48	2,20	30,55	31,05
Cit	9,05	9,53	27,09	19,07
Gly	14,28	13,55	15,53	9,46
Ala	9,92	9,18	17,44	16,85
Val	3,20	2,67	16,55	12,83
Ile	1,50	1,33	26,10	17,18
Leu	1,69	1,77	51,05	28,34
Tyr	2,51	1,92	86,28	33,15
Phe	1,55	1,23	76,73	53,11
Orn	5,23	2,74	76,04	65,38
Lys	1,84	1,65	35,03	24,49
His	4,87	5,80	35,59	17,65
Arg	1,92	2,72	93,88	43,70
X	0,91	1,79	116,75	60,26
Urea	8,29	37,89	176,66	57,53
NH_3	8,23	10,59	55,96	53,45
UCS	8,38	6,21	28,35	13,63

a) Summe der freien Aminosäuren in mMol/100 g Schabeel-Frischgewicht

b) in Mol/100 Mol Aminosäuren

Abbildung 1: Aminosäuren und zugehörige Substanzen. Vergleich der Mittelwerte von Hornschicht-Schabsel alter und junger Haut



1) Summe der freien Aminosäuren

Tabelle 4: Ergebnisse der Signifikanzberechnungen für freie Aminosäuren und verwandte Substanzen aus Hornschichtschabeel alter und junger Haut.

			Signifikanz- schränken $p = 0,01$ $p = 0,05$				Signifikanz- schränken $p = 0,01$ $p = 0,05$
AS	1,8073	2,7707	2,0518	7,25	4,21	2,70	
Tau	0,1185	"	"	4,78	"	"	
Asp	1,0038	"	"	1,30	"	"	
Thr	0,7050	"	"	1,61	"	"	
Ser	1,8037	"	"	1,49	"	"	
Glu	<u>4,8754</u>	"	"	3,62	"	"	
Pro	0,9974	"	"	1,22	"	"	
Cit	0,5828	"	"	1,82	"	"	
Gly	1,0141	"	"	2,99	"	"	
Ala	1,1732	"	"	1,25	"	"	
Val	<u>3,0786</u>	"	"	2,40	"	"	
Ile	1,2857	"	"	2,90	"	"	
Leu	0,6705	"	"	2,95	"	"	
Tyr	0,9116	"	"	11,57	"	"	
Phe	0,8442	"	"	3,32	"	"	
Orn	2,0247	"	"	4,94	"	"	
Lys	0,9068	"	"	2,55	"	"	
His	1,6631	"	"	2,76	"	"	
Arg	1,3373	"	"	2,30	"	"	
X	<u>2,1879</u>	"	"	1,03	"	"	
Urea	<u>4,3839</u>	"	"	2,21	"	"	
NH ₃	1,2331	"	"	1,51	"	"	
UCS	<u>2,1519</u>	2,8748	2,1009	7,87	9,82	4,66	

11. Interpretation der Tabellen und Diskussion

Im Mittel scheinen die AS im Alterskollektiv bezogen auf HS-Schabeel Frischgewicht um ca. 50 % gegenüber der Kontrolle vermehrt zu sein, doch ergibt sich wegen der beträchtlichen Variationsbreite (s. extrem hohe Wert der Eluate 1 - 4) keine Signifikanz.

Eine Vermehrung der AS hätte gut mit der früher (53) gefundenen Vermehrung des WL insgesamt in Einklang gestanden.

Hinsichtlich qualitativer Veränderungen haben sich aber in der Tat signifikante Differenzen zwischen den Kollektiven ergeben:

Glutaminsäure (Glu) ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % in der Altersgruppe vermindert, wobei der Aussagewert durch die Uneinheitlichkeit der Varianzen (F-Test: $p < 0,05$) eingeschränkt wird.

Im Vergleich zu anderen AS im WL normaler HS ist Glu mengenmäßig weniger repräsentiert als aufgrund ihres Anteils in Proteinen zu erwarten wäre. Andere Relationen ergeben sich jedoch, wenn ihr ninhydrinstummes Anhydrid, die PCS, mit berücksichtigt wird.

Glu und PCS stehen für gewöhnlich in einem bestimmten, Gleichgewicht (5 : 95), das aber pH-abhängig ist (85;96). Wie in der Niere scheint auch in der Epidermis eine fermentativ katalysierte Transformation von Glu zu PCS vorzuliegen (61).

In parakeratitischen Verhornungsmaterial wie Psoriasis-Schuppen entsprach einer dort gefundenen Glu-Vermehrung eine kompensatorische PCS-Minderung (36). Ohne weiteres auf ein diesbezügliches umgekehrtes Verhalten in der HS der Altershaut zu schließen, dürfte aber wohl nicht zulässig sein.

Da die PCS wesentlich zum Anionen-Anteil des WL beiträgt, (z.B. n. 58; 89), wäre in der Tat angesichts der beobachteten pH-Verschiebung zum Säuren an der Oberfläche der Altershaut (52) an eine Vermehrung derselben zu denken.

Für die Bakterizidie der Hautoberfläche wird den Säuren AS (40) und der PCS (48) eine maßgebende Rolle zuerkannt, so daß die beobachtete Minderung an Glu im Einklang mit der bekannten Neigung der Altershaut zur Entwicklung mikrobieller Ekzeme stehen würde; jedoch nicht die Annahme einer kompensatorischen PCS-Vermehrung.

Bringt man andererseits typische Erscheinungen der Altershaut wie etwa Trockenheit (Pityriasis senilis, Eczema craquelé usw.) mit den hygroskopischen Eigenschaften der PCS in Verbindung, wäre eher eine Minderung derselben zu vermuten gewesen.

Mit der von uns benutzten Analysen-Methodik kann die Frage nach dem PCS-Gehalt der Oberfläche von Alters-HS nicht beantwortet werden, scheint aber aufgrund der gefundenen Differenzen bezüglich Glu und den erörterten möglichen Zusammenhängen der Lösung wert.

Beachtenswert ist die eindeutige Verminderung von Harnstoff im WL der Altershaut ($p < 0,01$), v. a., da nach den ermittelten Werten eines anderen Untersuchers (35) eher eine Vermehrung erwartet wurde. Nur in 5 Eluaten war überhaupt Harnstoff nachweisbar. Für ein reziprokes Verhalten der NH_3 -Menge (zit. n. 36), das ggf. den Urea-Mangel durch eine stärkere bakterielle Tätigkeit an der Oberfläche der Altermhaut erklärt hätte, war kein Anhalt.

Hinsichtlich der physiologischen Funktionen der Hautoberfläche scheint Harnstoff, im Gegensatz zu anderen WL-Bestandteilen, keine gravierende Rolle zu spielen, diese Verbindung gewinnt offenbar eher Bedeutung als "Fossil" charakteristischer Keratinisationsvorgänge in der Epidermis und demzufolge als Kennzeichen diesbezüglicher Störungen.

Seine Herkunft ist letztlich dunkel, obwohl Harnstoff zu den prävalierenden Bestandteilen des WL gehört - bei unserer Kontrollgruppe ca. 38 Mol/100 Mol AS.

Naheliegender wäre naturgemäß der Anfall aus dem KREBS-Zyklus analog der Harnstoffbildung in der Leber, zumal auch andere Metaboliten desselben wie Ornithin, Citrullin und Arginin (mit Ausnahme des letzteren keine üblichen Protein-Bausteine (43)) im WL vorhanden sind, doch ist seine Funktion in der Epidermis auszuschließen. Allerdings ist

Arginase, die Arginin zu Ornithin und Urea zerlegt, in der Epidermis vorhanden (17, zit. n. 35).

Korrelationen sollen zwischen Arginase-Aktivität und Zell-Regeneration bestehen, u. a. bei Psoriasis findet sich eine Aktivitätssteigerung (17).

Die geringen oder gar fehlenden Urea-Mengen im WL der Alterhaut könnten demnach auf eine reduzierte Arginase-tätigkeit hinweisen, stünden allerdings nicht im Einklang mit der gleichzeitig gefundenen, relativen Vermehrung von Ornithin.

Möglicherweise hat extrahepatische Arginase eine andere Funktion als im K~~RE~~BS-Zyklus. Die Verteilung bei histochemischer Darstellung in Epidermis und innerer Haarwurzelscheide läßt auf eine nicht ohne weiteres plausible Beteiligung an der Synthese spezifischer Proteine bei der Keratinisation schließen, in denen Citrullin aus Arginin im Peptid-Verband entstehen soll (17, 49, 50, zit. n. 65). Der Mangel an Citrullin im WL bestimmter Verhornungspro-~~ekte~~kte wie der dickeren HS der Handflächen und Fußsohlen, bzw. wie Callus oder Psoriasis-Schuppen (36, 78) läßt offenbar eine eingeschränkte oder fehlerhafte Produktion dieser Proteine vermuten, ohne daß sich klar erkennbare Konsequenzen für den jeweiligen Harnstoff-Gehalt ergeben hätten. Bezüglich der Citrullinwerte selbst wies das Alterskollektiv keine Besonderheiten gegenüber der Norm auf.

Eine offene Frage ist gegenwärtig, ob Harnstoff auch als Katabolit eines "atypischen" ~~Protein~~Protein-Abbaus unter der epidermalen Verhornung angesehen werden kann (74). Immerhin würde wohl die nicht unbeträchtliche Urea-Menge im WL der HS quantitativ eher in Relation zum keratogenen Nucleinsäureabbau stehen können als zur ausschließlichen Abspaltung aus (freigesetztem!) Arginin.

Die unter der Rubrik X zusammengefaßten, im einzelnen nicht identifizierten Ninhydrin-positiven Substanzen waren im Alterskollektiv weniger stark vertreten als bei der Kontrollgruppe ($p < 0,05$). Aufgrund der heterogenen Zusammensetzung dieser Substanzen kann der "statistischen Signifikanz" des Befundes keine Bedeutung zuerkannt werden.

Valin zeigte im Alterskollektiv eine Vermehrung um ca. 20 % gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Die Bedeutung dieses Befundes ist vorerst nicht erkennbar, da über die Funktion von Valin im Rahmen der Keratinisation wenig bekannt ist.

Bei autoradiographischen Studien wies diese Aminosäure eine Inkorporierung mit Präferenz zum Strat. basale auf (22, 25), d. h., sie gehört zu den bevorzugten Bausteinen derjenigen Proteine, die der Zellerneuerung und/oder dem Aufbau der intrazellulären Faserproteine, den Tonofibrillen, dienen, und die offenbar beim Aufwärtswandern der Zellen zur Oberfläche und der parallelen Differenzierung nicht im gleichen Maße einer Auflösung unterliegen wie andere, besonders wohl wie die im Strat. granulosum gebildeten Scleroproteine oder die im Strat. basale synthetisierten globulären Zellproteine. Valin scheint demnach Baustein der Tonofibrillen zu sein, die zum WL der HS offenbar wenig beisteuern.

Auch UCS zeigte im WL der Altershaut eine Vermehrung gegenüber der Kontrolle um ca. 35 %. Die Differenz der MW erwies sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % als signifikant, wobei die Inhomogenität der Varianzen ($p < 0,01$) den Aussagewert einschränkt.

UCS ist ein durch seine UV-Charakteristik auffallender Bestandteil normaler HS (84, 85). Im Stoffwechsel des übrigen Organismus gilt UCS als Tochterprodukt der Aminosäure Histidin und entsteht durch Desaminierung letzterer (59, 84).

In der Epidermis dürfte der Bildungsmechanismus komplizierter sein, da UCS beispielsweise in Psoriatic-Herden trotz vorhandener Histidase fehlt (47, 59, 64, 77).

Die Entstehung von UCS wird mit der Formation von HP, einem Bestandteil des Kh, in Zusammenhang gebracht (4, 57, 67), so daß ihr Fehlen bei Parakeratosen, wie der Psoriasis, damit in Einklang stünde.

Die Bedeutung der UCS für physiologische Hautoberflächenfunktionen ist letztlich unklar. Ihre postulierte Rolle im Rahmen des Lichtschutzes der Haut ist nicht Überzeugend, da sie mit 268 nm ein UV-Absorptionsmaximum (bei pH 5,3 dem Oberflächenmilieu entsprechend (85)) aufweist, das für die Abdeckung des akuten Lichtreaktionen auslösenden UV-B (290 - 310 nm) oder gar des längerwelligen UV-A, das beim chronischen Lichtschaden mitwirken soll, nicht relevant erscheint.

12. Zusammenfassung

Um Altersveränderungen der Hautoberfläche zu eruieren, wurden Komponenten ihres wasserlöslichen, kleinmolekularen Anteils analysiert, die wesentlich zu ihrer physiologischen Funktion beitragen sollen und als "Fossilien" der epidermalen Keratinisation Aufschlüsse über Störungen dieses fundamentalen und keineswegs in allen Einzelheiten bekannten Vorganges der Grenzstruktur unseres Organismus geben könnten. Mit der gewählten Untersuchungsmethode wurden Ninhydrin-positive Substanzen, wie freie Aminosäuren, Harnstoff und Ammoniak mittels Säulenchromatographie und Urocaninsäure mittels Isotopen-Verdünnungsanalyse quantitativ bestimmt. Als Analysengut diente Hornschichtschabsei von 17 Personen über 71 Jahren, das dem einer Kontrollgruppe von 12 Personen unter 31 Jahren gegenübergestellt wurde.

Die freien Aminosäuren schienen in der Altershornschicht insgesamt um ca. 50 % vermehrt zu sein, ohne daß sich aufgrund beträchtlicher individueller Varianten eine statistisch gesicherte Aussage machen ließ.

Im einzelnen ergaben sich Verminderungen im Alterskollektiv für Glutaminsäure und Harnstoff ($p < 0,01$) sowie Vermehrungen für Valin ($p < 0,01$) und Urocaninsäure ($p < 0,05$), wobei der statistische Aussagewert durch eine Inhomogenität der Varianzen für Glutaminsäure und Urocaninsäure eingeschränkt wird. Der gefundenen Verringerung der nicht im Detail identifizierten, unter der Rubrik X aufgeführten Verbindungen wurde wegen der heterogenen Zusammensetzung keine Relevanz beigemessen.

Die Ergebnisse wurden bezüglich möglicher spezifischer Veränderungen der Altershaut diskutiert, wobei die letztlich noch unzureichenden Kenntnisse der physiologischen Rolle der fraglichen Substanzen praktische Schlußfolgerungen nicht zuließ.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Arutjunov, W. J.
W. A. Odinikowa
N. W. Ushwiewa
Der Gehalt der menschlichen Haut
an Cholesterin und anderen Lipi-
den in verschiedenen Altersstufen.
Hautarzt 21, 472 - 74, (1970)
2. Baden, H. P.
J. M. Gifford
L. A. Goldsmith
The precursor of the alpha-fibrous
protein of epidermis.
J.Invest.Derm. 56, 446 - 49 (1971)
3. Baden, H. P.
L. A. Goldsmith
The structural protein of epidermis.
J.Invest.Derm. 59, 66 - 75 (1972)
4. Bernstein, J. A.
Chemical differentiation in the
epidermis.
J.Soc.Cosmet.Chem. 21, 583 - 93 (1970)
5. Bernstein, J. A.
Sia S. Chagrabarti
K. K. Kumaroo
L. A. Sibrack
Synthesis of protein in the mamma-
lian epidermis.
J.Invest.Derm. 55, 291 - 302 (1970)
6. Block, R. J.
on n
Chemical studies on neuroproteins,
on nature of proteins of ektoderm,
on keratins and pseudo-keratins.
J.Biol.Chem. 127, 761 (1937)
7. Braun, W.
Gerontologische Probleme aus der
Sicht des Dermatologen.
Z. Alternsforsch. 22, 111 - 20 (1969/70)
8. Braun-Falco, O.
E. Christophers
A. Kurban
Abnormes Verhalten der epidermalen
Regeneration bei Patienten mit
Psoriasis vulgaris.
Arch.klin.exp.Derm. 229, 276-84 (1967)
9. Brody, J.
The epidermis. Handb. Haut- u. Ge-
schl. Krkhtn., Jadassohn, J.
Ergänzungswerk Bd. I/1, Springer-
Verlag Berlin - Heidelberg - New
York (1968)
10. Bullough, W.
J. U. R. Deol
Über die Regelung von Gewebeersatz
in der Haut.
Der Hautarzt 22, 174 - 80 (1971)
11. Burgoon, C. F. jr.
J. S. Burgoon
Ageing and the cutaneous system.
Geriatrics 13, 391 - 401 (1958)
12. Cerimele, D.
F. Serri
Arch
Le vieillissement physiologique et
pathologique de la peau.
Arch.Belg.Dermatol.Syphiligr. 25,
1 - 12 (1968)

13. Chagrabarti, S.
J. A. Bernstein Further characterization of "histidine-rich, perchloric soluble" epidermal protein.
Abstracts Amer. Chem. Soc., New York 1966
14. dies. Sulfur in epidermal chemical differentiation.
Fed. Proc. 26, 369 (1967)
15. Cox, A. J.
E. P. Reaven Histidine and keratohyaline granules.
J.Invest.Derm. 49, 31 - 34 (1967)
16. Crounse, R. G. Alkali-soluble human proteins.
In: Montagna, W. and W. C. Lobitz Jr., Academic Press 1964
17. Crounse, R. G.
S. Rothberg Evaluation of the enzymes of the Krebs-Henseleit cycle in human epidermis.
J.Invest.Derm. 36, 287 - 90 (1961)
18. Documenta Geigy Wissenschaftliche Tabellen, Basel (1960)
19. Everett, M. A.
J. Nordquist
R. L. Olson Ultrastructure of human epidermis following chronic sun exposure.
Brit.J.Derm. 84, 248 - 57 (1970)
20. Fegeler, F.
M. Rahmann-Essee Autoradiographische Untersuchungen zum Proteinstoffwechsel der Epidermis gesunder und durch Psoriasis vulgaris veränderter Haut.
Arch.klin.exp.Derm.227,847-51 (1966)
21. Fukujama, K.
M. M. Buxmann
W. L. Epstein The preferential extraction of keratohyaline granules and interfilamentous substances of the horny cell.
J.Invest.Derm. 51, 355 - 64 (1968)
22. Fukujama, K.
W. L. Epstein Epidermal keratinisation: Localization of isotopically labeled amino-acids.
J.Invest.Derm. 47, 551 - 60 (1967)
23. dies. Ultrastructural autoradiographic studies of keratohyaline granule formation.
J.Invest.Derm. 49, 595 - 604 (1967)
24. dies. Inhibition of RNA and protein synthesis in granular cells by Actinomycin-D and Puromycin.
J.Invest.Derm. 56, 211 - 22 (1971)

25. Fukujama, K.
T. Nakamura
J. A. Bernstein
Differentially localized incorporation of amino acids in relation to epidermal keratinisation in newborn rats.
Anat. Rec. 152, 525 - 36 (1965)
26. Gillespie, J. M.
The isolation and properties of some soluble proteins from wool JV. The isolation of the high sulphur protein SCMKB I.
Anst.J.bol.Sci. 15, 572 - 88 (1962)
27. Gillespie, J. M.
R. L. Darskus
Protein rich in Tyrosine and Glycine from keratins.
Vortrag XIV. Int. Congr. Derm., Padua - Venedig 1972
28. Grüneberg, Th.
A. Szakall
Über den Gehalt an Schwefel und wasserlöslichen Bestandteilen in der verhornten Epidermis bei normaler und pathologischer Verhornung (Psoriasis).
Arch.klin.exp.Derm.201, 361-77 (1955)
29. dies.
Über das Verhalten der Pentosen und polarographisch reproduzierbarer Substanzen in der verhornten Epidermis bei normaler und pathologischer Verhornung (Psoriasis vulgaris).
Arch.klin.exp.Derm.208, 402-9 (1955)
30. Haag, D.
C. Tschahargane
K. Goerttler
Zellkernvolumen und Nukleinsäuregehalt in der menschlichen Epidermis während verschiedener Lebensphasen.
Verh. dtsh. Ges. Path. 54, 491 - 96 (1970)
31. Ohne Verfasser-
angabe
Handbuch für den automatischen Aminosäure-Analysator BC 200, Bio-cal Instrument, München (o. J.)
32. Heite, H. J.
Statistische Rechenblätter,
Schlitz-Oberhessen (o. J.)
33. Jackson, R.
Solar and senile skins changes caused by aging and habitual exposure to the sun.
Geriatrics 27, 106 - 22 (1972)
34. Jacobi, O.
Die Inhaltsstoffe des normalen Strat. corneum und Callus ~~meso~~echlicher Haut II
Arch. klin. exp. Derm. 233, 383 - 406 (1969)

35. ders. Die Inhaltsstoffe des normalen Strat. corneum und Callus menschlicher Haut III
Arch. klin. exp. Derm. 240, 107 - 18 (1971)
36. Kloss, G.
E. Schwarz Freie Aminosäuren und andere Ninhydrin-positive Substanzen in normaler Hornschicht und in Psoriasis-Schuppen.
Arch. klin. exp. Derm. 228, 188 - 98 (1967)
37. Matoltz, A. G. *Soluble Prekeratin*. In: Biology of the skin and hair growth. A. G. Lyne and B. F. Short, Eds. Angus & Robertson, Sydney 1965
38. Matoltz, A. G.
M. N. Matoltz The membrane protein of horny cells.
J. Invest. Derm. 46, 127 - 29 (1966)
39. dies. The chemical nature of the keratohyaline granules of the epidermis.
J. Cell. Biol. 47, 593 (1970)
40. Miescher, G.
K. Speck Die Beeinflussung der bakteriziden Wirkung des Hautfettes durch die Aminosäuren der Hautoberfläche. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 230, 223 - 27 (1957)
41. Moore, S.
W. H. Stein In: Hinsberg und Lang: Medizinische Chemie, München - Berlin - Wien 1957
42. Nagy, G.
M. Jänner Altersveränderungen in der menschlichen Epidermis. Eine elektronenmikroskopische Untersuchung.
Arch. klin. exp. Derm. 238, 70-86 (1970)
43. Pascher, G. Bestandteile der menschlichen Hornschicht.
Arch. klin. exp. Derm. 218, 111-25 (1964)
44. ders. Cis- und trans-Urocaninsäure als Bestandteile des Strat. corneum.
Arch. klin. exp. Derm. 214, 234-39 (1962)
45. Pietrzykowska, A.
J. Konecki The nucleic acid content in human epidermis in relation to age.
Dermatologica 135, 472 - 76 (1967)
46. Piez, K. A.
C. Morris A modified procedure for the automatic analysis of amino acids.
Analyt. Biochem. 1, 187 - 201 (1960)

47. Reaven, E. P.
A. J. Cox
Histidine and keratinisation.
J.Invest.Derm. 45, 422 - 31 (1965)
48. Röckl, H.
H. W. Spier
G. Pascher
Der Einfluß der wasserlöslichen Bestandteile der Hornschicht auf Bakterien.
Arch.klin.exp.Derm. 205, 420-34 (1957)
49. Rogers, G. E.
The localisation and significance of arginine and citrulline in proteins of the hair follicle.
J. Histochem. Cytochem. 11, 700 - 705 (1963)
50. ders.
Structural and biochemical features of the hair follicle.
In: Montagna, W. and W. C. Lobitz, Jr.: The epidermis. Academic Press, New York - London 1964
51. Rothman, S.
R. G. Crounse
J. L. Lee
Glycine-¹⁴C Incorporation into the proteins of normal strat. corneum and the abnormal strat. corneum of psoriasis.
J.Invest.Derm. 31, 497 - 504 (1961)
52. Salfeld, K.
Zur Funktion der Altershaut I. Über das funktionelle Verhalten der Hautoberfläche der alternden Haut
Ästhet.Medizin 14, 313 - 20, (1965)
53. ders.
Zur Funktion der Altershaut II. Über das Verhalten des Strat. corneum der alternden Haut.
Ästhet.Medizin 14, 332 - 37 (1965)
54. ders.
Zur Frage des energieliefernden Stoffwechsels und des Aminosäure-Metabolismus der alternden Haut. I. Mitteilung / Arch. klin. exp. Derm. 225, 82 - 92 (1966)
55. ders.
Zur Frage des energieliefernden Stoffwechsels und des Aminosäure-Metabolismus der alternden Haut. II. Mitteilung / Arch. klin. exp. Derm. 225, 93 - 100 (1966)
56. ders.
Zur Frage des energieliefernden Stoffwechsels und des Aminosäure-Metabolismus der alternden Haut. III. Mitteilung / Arch. klin. exp. Derm. 234, 213 - 19 (1969)

57. ders. Die Physiologie der alternden Haut.
Cosmetologica 19, 95 - 100 (1970)
58. Schaaf, F. Probleme dermatologischer Grundlagenforschung.
Dr. A. Hüthig Verlag, Heidelberg 69
59. Schwarz, E. Abbau von Histidinen zu Urocaninsäure in der Epidermis.
Biochem. Z. 334, 415 - 24 (1961)
60. ders. Untersuchungen zum Schicksal der aus Nucleinsäuren beim Zellabbau während der epidermalen Keratinisation frei werdenden Purine.
Arch.klin.exp.Derm.216, 427-45 (1963)
61. ders. Isotopenstudien zur epidermalen Verhornung.
Arch.klin.exp.Derm.219, 593-98 (1964)
62. ders. Wasserlösliches.
Arch.klin.exp.Derm.227, 191-202 (1966)
63. ders. Freie Aminosäuren und Harnstoff in psoriatischen und normalen epidermalen Verhornungsprodukten.
Arch.klin.exp.Derm.225, 299-305 (1966)
64. ders. Klinisch-chemische Analyse von menschlicher Hautoberfläche.
Z. klin. Chem. u. klin. Biochem. 5, 247 - 251 (1967)
65. ders. Was weiß man von der epidermalen Verhornung?
Z. Haut- und Geschl. Krh. 42, 791 - 806 (1967)
66. ders. Zum Schicksal der N-Basen (Purine und Pyrimidine) beim Nucleinsäureabbau während der epidermalen Verhornung.
Ann. Ital. Derm. Clin. Sperm. XXIII, 53 - 62 (1969)
67. ders. Zur Frage der Histidinconversion zu Urocaninsäure in der Epidermis.
Arch. klin. exp. Derm. 237, 675 - 83 (1970)
68. ders. Zur Frage eines atypischen Purinabbaus während der epidermalen Verhornung.
Arch.klin.exp.Derm.238, 146-53 (1970)

69. ders. Freie Aminosäuren und verwandte Verbindungen in der abschabbaren Hornschicht unbefallener Haut von mikrobiellen Ekzematikern und Hautgesunden.
Arch.Derm.Forsch. 242, 87 - 96 (1971)
70. ders. Zur Biochemie der Epidermis.
Vortrag 29. Tgg. DDG, Berlin 1971
71. ders. Über den Abbau der Purine in der Säugerepidermis.
Ann. Ital. Derm. Clin. Sperm. XXIII, 430 - 38 (1971)
72. ders. Zur Aufklärung der Natur "atypischer" Adenin-Abbauprodukte der Epidermis haarloser Mäuse.
Arch.Derm.Forsch. 245, 154-62(1972)
73. ders. Aminosäuren-Zusammensetzung von Fraktionen menschlicher Epidermis und verhornten Materialien.
Vortrag 14. Internat. Congr. Dermatol. Padua - Venedig 1972
74. ders. Über atypische Purin-Abbauprodukte in der Epidermis.
Vortrag 14. Internat. Congr. Dermatol. Padua - Venedig 1972
75. Schwarz, E.
M. Berger noch unveröffentlicht
76. Schwarz, E.
M. Berger Identifizierung atypischer Adenin-
H. Pech Abbauprodukte isolierter Epidermis haarloser Mäuse.
Im Druck.
77. Schwarz, E.
G. Kloss Freie Aminosäuren und zugehörige Substanzen in abschabbarer Hornschicht unbefallener Psoriatikerhaut.
Arch. klin. exp. Derm. 231, 311 - 17 (1968)
78. Schwarz, E.
W. Thies Freie Aminosäuren in Ichthyosis-Schuppen und in Callus.
G. Kloss Arch.klin.exp.Derm.235,43-52(1969)
79. Schwarz, E.
G. Witzke Aminosäure-Zusammensetzung von
M. Jacob Epidermis-Fraktionen bei Meer-
H. Pech schweinchen und haarlosen Mäusen.
Arch.Derm.Forsch.240,173-83 (1971)

80. Spier, H. W. Biochemische Grundprobleme der epidermalen Verhornung. Arch. klin. exp. Derm. 219, 568 - 71 (1964)
81. Spier, H. W., G. Pascher Freie Aminosäuren an der Hautoberfläche. Quantitative Untersuchungen zur Frage ihrer physiologischen Bedeutung. Arch. klin. exp. Derm. 200, 59 - 66 (1955)
82. dies. Die wasserlöslichen Bestandteile der peripheren Hornschicht (Hautoberfläche). Quantitative Analysen. Arch.f.Derm. 199, 411 - 27 (1955)
83. dies. Zur analytischen und funktionellen Physiologie der Hautoberfläche. Hautarzt 7, 55 - 60 (1956)
84. dies. Die wasserlöslichen Bestandteile der peripheren Hornschicht (Hautoberfläche). Quantitative Analysen. Das Substrat der UV Absorption des wasserlöslichen Urocaninsäuregehalts der Haut. Arch. klin. exp. Derm. 209, 181 - 93 (1959)
85. dies. Physiologie der Hautoberfläche. Akt.Probl.Derm. 1, 1 - 46 (1959)
86. Spier, H. W., A. Szakall, A. Fischer, F. Klaschka Belastungen der Haut, ihre Gesetzmäßigkeiten und ihre Folgen. Derm. Wschr. 142, 1073 - 84 (1960)
87. Steigleder, G. K. Dermatologie und Venerologie. Thieme Verlag, Stuttgart 1972
88. Szakall, A. Über die Eigenschaften, Herkunft und physiologischen Funktionen der, die H-Ionenkonzentration bestimmenden Wirkst. in der verhornten Epidermis. Arch.klin.exp.Derm.201, 331-60(1955)
89. ders. Biologie der Hautoberfläche. Berufsdermatosen 6, 93 - 104 (1958)
90. Tabachnick, J. Studies on biochemistry of epidermis I. J.Invest.Derm. 32, 563 - 68 (1959)
91. Tabachnick, J., J. H. & Badie Studies on biochemistry of epidermis IV. J.Invest.Derm. 54, 24 - 31 (1970)

92. Thuringer, J. M.
A. A. Katzberg
The effect of age on mitosis in the human epidermis.
J. Invest. Derm. 33, 35 - 39 (1959)
93. Ugel, A. R.
Studies on isolated aggregating oligoribonucleoproteins of the epidermis with histochemical and morphological characteristics of keratohyalin.
J. Cell. Biol. 49, 405 - 22 (1971)
94. Von der Schueren, E.
R. Juliet
W. de Loecker
S. C. Brooks
Protein and nucleic acid synthesis in tissue fractions of rat skin.
Arch. Int. Physiol. Biochim. 79, 255 - 67 (1971)
95. Weinstein, G. D.
E. J. van Scott
Autoradiographic analysis of turnover times of normal and psoriatic epidermis.
J. Invest. Derm. 45, 257 - 62 (1965)
96. Wilson, H.
R. K. Cannan
The glutamic acid-pyrrolidonecarboxylic acid system.
J. biol. chem. 119, 309 - 31 (1937)
97. Zaun, H.
Altersveränderungen des Haarkleides.
Cosmetologica 19, 77 - 84 (1970)
98. Ziegler, H.
Biochemie der Keratine. Biochemische Aspekte der Keratinisation und enzymatischer Keratinabbau.
Derm. Wochenschrift 154, 724 - 31 (1968)

Für die Überlassung des Themas und die Förderung
während der Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. med.
E. Schwarz an dieser Stelle danken.

Ebenso bin ich Frau H. Pech und Frau G. Witzke
für die freundliche medizinisch-technische Be-
treuung bei dieser Arbeit zu Dank verpflichtet.

LEBENS LAUF

Am 15. März 1942 wurde ich als Sohn der Photographin Dorothea von Kügelgen in Berlin-Wilmersdorf geboren. Ab 1945 war der Wohnort Stadthagen, ab 1948 Stuttgart. Ab 1948 besuchte ich die Freie Waldorfschule in Stuttgart.

1962 Schulwechsel in das Wilhelms-Gymnasium Stuttgart, wo ich im Frühjahr 1963 die Reifeprüfung ablegte. Nach vier Semestern Studium der Volkswirtschaftslehre an den Universitäten Stuttgart und Kiel begann ich im Sommersemester 1966 in Kiel das Medizinstudium. Dort bestand ich im April 1966 die naturwissenschaftliche und im April 1968 die ärztliche Vorprüfung.

1969 Heirat mit der Studentin Brita Gabriel.

Nach klinischen Semestern in Hamburg und Berlin legte ich im August 1971 die ärztliche Prüfung an der Freien Universität Berlin ab.

Als Medizinal-Assistent war ich an folgenden Stellen in Berlin tätig:

von Februar bis März 1972 an der Dermatologischen Abteilung des Städt. Rudolf Virchow Krankenhauses,

von Mai bis August 1972 an der Internistischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Moabit,

von Oktober 1972 bis Januar 1973 an der Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Wilmersdorf,

von Februar bis März 1973 an der Gynäkologischen und Geburtshilflichen Abteilung des Städt. Krankenhauses Wilmersdorf.

Zur Zeit arbeite ich als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Städt. Krankenhauses Berlin-Wilmersdorf.

